Zur Frage der erbbiologischen Bedeutung der Ausscheidung des Farbstoffes der Roten Rübe im Harn

1963

von

Christa Poertzel

aus Nürnberg

1063 / 101

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0079

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Frage der erbbiologischen Bedeutung der Ausscheidung des Farbstoffes der Roten Rübe im Harn.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Christa Poertzel
aus Nürnberg

Erlangen 1963

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg.

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer
Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 1. 1963

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Methoden zur Vaterschaftsbestimmung

A) Klassische Methoden 6

1. Das anthropologisch-erbbiologische Gutachten. 6
2. Untersuchung der Zeugungsunfähigkeit des Mannes.' 7
   a) Begattungsunfähigkeit (impotentia coeundi) 7
   b) Befruchtungsunfähigkeit (impotentia generandi) 7
3. Feststellung der Tragezeit und des Reifegrades des Kindes. 8
4. Das serologische Gutachten. 9
   a) Das A B O - System 10
   b) Die Rh-Gruppen 10
   c) Das MN-System 10
   d) Das Ss-System 11
   e) Das Kell-System 11
5. Die erblichen Serumeigenschaften. 11
   a) Die Haptoglobine 12
   b) Die Gc-Typen 13
   c) Die Gm-Typen 14
   d) Die Transferrine 15
   e) Seltene pathologische Serumprotein-Varianten (Analbúminämie, Doppelalbuminämie, Agammaglobulinämie) 16
6. Schmeckereigenschaft gegenüber Phenylthiokarbamid (PTC). 18

B) Erblich bedingte Unterschiede im Stoffwechsel oder im Ausscheidungsmodus. 18

Seite

1. körpereigener Stoffe im Harn 19

Cystinurieformen 19
Phenylketonurie 20
Alkaptonurie 21
Galaktosämie 22

2. körperfremder Stoffe im Harn 22

a) Ausscheidung von Methylmerkaptan im Urin nach Spargelgenuß. 24

C) AUSSCHEIDUNG EINES ROTEN FARBSTOFFES IM URIN

GENUSS VON ROTEN RÜBEN. 25

1. Bisherige Untersuchungen.

Ausscheidung des roten Farbstoffes oder seines braunen Zersetzungsproduktes im Urin bei bestimmten Personen als Stoffwechselanomalie.

Material und Untersuchungsmethode. 27

Einteilung in "Ausscheider" und "Nicht-Ausscheider" nach Saldanha und Allison 27

Klärung des Erbganges (Tabellen und mathematische Berechnungen). 28

Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausscheidermerkmales von:

dem pH-Wert des Urins 31
der Rasse 32
dem Alter 33
dem Geschlecht 33

2. Die Chemie des Farbstoffes der roten Rübe. 34

Der Farbstoff der roten Rübe 34
Absorptionsspektren des Betanins 36
Glykosid-Natur des Betanins 37
Stickstoffgehalt des Betanins 38
Säurenatur des Betanins 40
Struktur des Betanins 41
Unheitlichkeit des Betanins 41
Rote Rüben, verschiedene Sorten 42

3. Stellungnahme zu den bisherigen Untersuchungen über den Erbgang der Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe im Urin 43

Seite

Material: Die Zahl der Versuchspersonen 43
Alter und Geschlecht der Versuchspersonen 44
Klinischer Zustand der Versuchspersonen 44
Aussonderung der Väter 45

Methode:
a) Einfluß auf die Testsubstanz vor der Einnahme: 46
Art, Rasse der roten Rüben 46
Bodenbeschaffenheit, dort wo roten Rüben gewachsen sind 46
physikalische Einflüsse (Hitze,Kälte) 46
chemische Einflüsse (Wasser,Essig,Gewürze) 47
b) Stoffwechsel 48
physiologisch-chemische Einflüsse (Verdauungskanal) 48
Um- und Abbauvorgänge bei der Stoffwechselpassage 48
Ausscheidungsmodus 48
pH-Wert und andere Besonderheiten des Urins 49
c) Bestimmung der Farbintensität im Urin 50
Visueller Farbvergleich zu Leerurin 50
Farbvergleich im Spektrophotometer zu Leerurin 50
d) Klassifizierung der Versuchspersonen in "Ausscheider" und "Nicht-Ausscheider" 50

D) Zusammenfassung der Ergebnisse. 51

E) Literaturverzeichnis 53

Von jeher nahm die Vaterschaftsbegutachtung in der deutschen gerichtlichen Medizin breiten Raum ein. Ihr Ziel ist, festzustellen, ob es"den Umständen nach offenbar unmöglich" (§1717 BGB) ist, daß ein bestimmtes Kind aus der Beiwohnung des entsprechenden Mannes stammen kann. Die hier möglichen Verfahren sind:

A) Klassische Methoden.

1. Das anthropologisch-erbbiologische Gutachten.

Bei der anthropologisch-erbbiologischen Untersuchung wird angestrebt, eine möglichst große Zahl von Erbmerkmalen zu erfassen, um die abstammungsdiagnostische Beurteilung auf eine hinreichend breite Basis zu stellen. Leider ist der Erbgang der körperlichen Merkmale oft unbekannt, Modifikationen durch Umwelteinflüsse, Entwicklungs- oder Altersveränderungen müssen berücksichtigt und erworbene Merkmale ausgeschlossen werden. Dieses Verfahren erreicht nicht den hohen Grad der Sicherheit wie das serologische Gutachten, doch in Ergänzung zu diesem angewandt, kann es unter Umständen den endgültigen Ausschlag bei einer strittigen Unterhaltsklage geben.

Es stützt sich im allgemeinen auf die Begutachtung folgender Merkmalkomplexe:

Kopf- und Gesichtsbau, morphologische Besonderheiten der einzelnen Gesichtsregionen, (Augenpartie, Nasenregion, Mund- und Kinnregion, Mundhöhle, äußeres Ohr) Extremitätenbildung, Tastleistensystem, Augen-, Haar- und Hautfarbe, Behaarung, Irisstruktur.

2. Untersuchung der Zeugungsunfähigkeit des Mannes.

Bei der forensischen Begutachtung hat nur der sichere Ausschluß einer Zeugungsfähigkeit Beweiskraft. Zwei Möglichkeiten sind vorhanden:

a) Begattungsunfähigkeit (impotentia coeundi).

Der Gutachter muß sich der Grenzen der Nachweismöglichkeiten bewußt sein. Er muß mit der geradezu selbstverständlichen Tendenz mancher Beklagter rechnen, eine Zeugungsunfähigkeit vorzutäuschen. Sicher ist bei einer mechanischen Penisverletzung (z.B. Kriegsverletzung), bei einer Induratio penis, bei angeborenen Verwachsungen des Gliedes mit dem Scrotum, bei Mißbildungen wie Epi- oder Hypospadie, Aplasie oder hochgradiger Phimose, bei einer entsprechend weit fortgeschrittenen Lähmung, oder bei einer lange dauernden schweren Erkrankung während der ganzen Empfängniszeit, eine Zeugungsunfähigkeit u.U. zu bestätigen. Angaben wie z.B. vorgerücktes Alter, vorzeitiges Altern, übergroße Hernien, übergroßer Fettansatz oder in der Vergangenheit durchgemachte schwere körperliche Leiden, die als Beweis der Zeugungsunfähigkeit gemacht werden, sind mit großer Zurückhaltung aufzunehmen.

b) Befruchtungsunfähigkeit (impotentia generandi).

Zum Nachweis der fraglichen impotentia generandi kommt die Untersuchung des Spermas auf Spermatozoen zur Anwendung. Sind im mikroskopischen Bild massenhaft bewegliche Spermatozoen vorhanden, so gilt die Zeugungsfähigkeit als erwiesen. Um evtl. Täuschungsmanöver auszuschließen, kann man die Untersuchung einmal oder mehrmals in zeitlichen

Abständen wiederholen, oder es kann auch der Spermaentleerung sofort eine Urinuntersuchung angeschlossen werden. Zur weiteren Sicherung ist anzuraten, die Untersuchung unter Kontrolle einer Aufsichtsperson durchzuführen.

3. Feststellung der Tragzeit und des Reifegrades des Kindes.

In Deutschland regeln sich die Unterhaltsansprüche eines unehelichen Kindes nach dem § 1717 BGB:

"Als Vater eines unehelichen Kindes gilt, wer der Mutter innerhalb der Empfängniszeit beigewohnt hat, es sei denn, daß auch ein anderer ihr innerhalb dieser Zeit beigewohnt hat. Eine Beiwohnung bleibt jedoch außer Betracht, wenn es den Umständen nach offenbar unmöglich ist, daß die Mutter das Kind aus dieser Beiwohnung empfangen hat."

Als Empfängniszeit gilt die Zeit vom 181. bis 302 Tage vor dem Tage der Geburt des Kindes, mit Einschluß sowohl des 181. als auch des 302. Tages. Die Frage, ob es nach § 1717 BGB offenbar unmöglich ist, daß das Kind aus einer Beiwohnung der Mutter seitens des Beklagten in der Empfängniszeit herstammt, ist durch die Bestimmung des Reifegrades des Kindes bei der Geburt zu klären.

Die wichtigsten Reifezeichen sind:
Länge (durchschnittlich 48-52 cm), Gewicht (durchschnittlich 3000 g). Weiter wird die Hautfarbe, das Vorhandensein von Lanugohaaren, hauptsächlich noch im Schultergürtel, die Lebensäußerung, besonders die Stimme, sowie eine Reihe von Maßen, insbesondere der Ringumfang des Kopfes (durchschnittlich 33 cm) herangezogen werden. Die Nägel bedecken oder überragen bei den reifen Kindern die Fingerkuppen, die Nasen- und Ohrenknorpel sind hart.

4. Das Serologische Gutachten.

Es stützt sich auf die Blutgruppenmerkmale, deren Erbgang gesichert ist. Mit Hilfe der heute für die praktische Anwendung zur Klärung strittiger Abstammung anerkannten Blutgruppensysteme können annähernd 60 v.H. aller zu Unrecht einer Vaterschaft bezichtigten Männer ausgeschlossen werden. Die Grundvoraussetzungen für die Anwendung im Vaterschaftsnachweisverfahren sind hier in nahezu idealer Weise erfüllt, nämlich:

a) die Blutgruppenmerkmale sind konstant auf Lebenszeit,
b) der Erbgang der Blutgruppenmerkmale ist bekannt; es kann leicht vom Phänotyp auf den Genotyp des Kindes und auf die genotypische Beschaffenheit der Eltern geschlossen werden.

Die Grundlage der Blutgruppenbestimmung ist die Antigen-Antikörperreaktion. Sie ist abhängig von den Eigenschaften des Antigens und Antikörpers sowie vom Reaktionsmilieu.

Die Menschen lassen sich gemäß ihrem serologischen Verhalten in vier Hauptgruppen (A (anti B), B (anti A), O (anti B, anti A), AB) entsprechend dem gegenseitigen Verhalten der Erythrozyten mit ihren Agglutinogenen und des Blutserums mit seinen Agglutininen einteilen. Kein Individuum besitzt einen Antikörper gegen eine Eigenschaft, die es selbst besitzt. In Deutschland kommen die Blutgruppen des ABO-Systems, das Rh-System, das MN-System, das Ss-System und das Kk-System im Vaterschaftsverfahren zur Anwendung.

a) Das A B 0 - System.

Es wurde um 1900 von Karl Landsteiner entdeckt. In 12 % der Fälle ist ein Ausschluß mit Hilfe der A B 0 - Bestimmung möglich. Der Vaterschaftsausschluß ist hier leicht zu überblicken. Das Gen 0 ist rezessiv gegen A und B.

Beispiel: Mutter und Kind haben Gruppe 0 (homozygot 00). Das Kind hat das eine 0 - Gen von der Mutter ererbt, das andere muß vom Vater stammen. Er kann der Gruppe 0 angehören oder der Gruppe A (Genotyp A0) oder der Gruppe B (Genotyp B0). Typ AB ist auszuschließen.

b) Die Rh-Gruppen.

Sie wurden von Landsteiner und Wiener 1940 entdeckt. Für das Rh-System gilt im Prinzip das Gleiche wie für das A B 0 - System. Rh^+ (85 % der Menschen) ist dominant über Rh^- (15 % der Menschen). Es sind hier Nebeneigenschaften bekannt, so daß mehrere Konstellationen möglich sind. Der Ausschluß wird in der Regel auf die Seren

Anti-D, Anti-C, Anti-c, Anti-E und Anti-e

hin durchgeführt.

c) Das MN-System.

Es wurde von Landsteiner und Levin 1927 gefunden. MN-Blutkörperchenmerkmale (Faktoren) werden durch ein Allelenpaar MN bestimmt. Man unterscheidet drei Typen:

MM, MN, NN,

die sich zueinander kombinant verhalten.

Beispiel: Hat die Mutter den Phänotyp M (Genotyp MM), das Kind den Phänotyp MN (Genotyp MN), dann muß der Vater entweder dem NN-Typ oder dem MN-Typ angehören. Ein Mann der Gruppe M ist auszuschließen.

d) Das Ss-System.

1947 entdeckten Walsh und Montgomery einen mit dem MN-System eng gekoppelten serologischen Faktor, den sie " S " nannten. Durch die Entdeckung des S - s - Systems ist das MN- System weiter unterteilbar geworden.

e) Das Kell - System.

1946 entdeckten Coombs, Mourant und Race den Blutgruppenfaktor K. Zusammen mit seinem allelomorphen Gen Cellano (k) bildet er das Kell-Cellano-Blutgruppensystem. Die Kell-Eigenschaft ist kombinant, sie erklärt sich entsprechend dem MN-System.

MN-System	M (MM)	MN (MN)	N (NN)
Kk-System	K (KK)	Kk (Kk)	k (kk)

5. Die erblichen Serumeigenschaften.

In neuerer Zeit wurden Serumeiweißkomponenten, die unter genetischer Kontrolle stehen, gefunden. Ihre Einbeziehung in das Vaterschaftsgutachten ergibt eine weitere Erhöhung der Ausschlußmöglichkeit.

a) Die Haptoglobine

sind Serumproteine, die die Fähigkeit besitzen, Hämoglobin zu binden. Hämoglobin-Urie tritt auf, wenn bei Blutzerfall die Bindungsfähigkeit der Haptoglobine für Hb überschritten wird, allerdings ist die Nierenschwelle von entscheidender Bedeutung dabei.

Die Entdeckung der Haptoglobine gelang Smithies und Walker, die sie folgendermaßen beschrieben:

"Bei den Haptoglobinen handelt es sich um umweltstabile genetisch bedingte Erbmerkmale. Die drei Haptoglobintypen werden durch ein einziges Genpaar bedingt, dessen beide Allele Hp^1 und Hp^2 sich zu den drei Genotypen 1 - 1, 2 - 1, 2 - 2 kombinieren. Zum Vergleich wird der Erbgang von MN zugrunde gelegt. Die Genotypen sind also bei diesem kombinierten Erbgang erkennbar."

Die Haptoglobine stellen sich bei der Serum-Elektrophorese im Bereich der Alpha- und Beta-Globuline dar. Bei der Auftrennung wird als Trägermedium im allgemeinen ein besonders präpariertes Stärke-Gel an Stelle von Papier verwendet.

1958 konnte Galatius-Jensen bereits über Haptoglobinbestimmungen bei 2036 nicht miteinander verwandten gesunden Personen, 205 Familien mit 509 Kindern, 1037 Mutter-Kind-Kombinationen und 207 Zwillingspaaren berichten. Das neue Verfahren wurde in 88 Fällen bei Vaterschaftsbestimmungen angewendet. Dabei fand man eine gute Übereinstimmung zwischen erwarteter und tatsächlich festgestellter Ausschluß-

rate. Inzwischen ist die Anzahl der untersuchten Mutter-Kind-Beziehungen so angewachsen, daß das statistische Material ausreicht, um gegebenenfalls eine Vaterschaft als offenbar unmöglich (99,8 %) auszuschließen. Somit kommt den Haptoglobinen die gleiche Bedeutung zu wie den serologischen Blutgruppenmerkmalen. Durch Einbeziehung der Haptoglobine erhöhen sich die Ausschlußmöglichkeiten in der Erkennung eines Nichtvaters um etwa 18 %. So kann von der Haptoglobinbestimmung heute in Paternitätsprozessen nicht mehr abgesehen werden.

b) Die Gc-Typen.

1959 entdeckte Hirschfeld bei der Elektrophorese Variationen der Wanderungsgeschwindigkeit einer α 2 Globulinfraktion im menschlichen Serum, - die sogenannte Gc-Typen - welche erblich bedingt sind. Bei 55 % der untersuchten Seren fand Hirschfeld den Präzipitatbogen einer schnell anodisch gewanderten, offensichtlich homogenen Fraktion. Für diesen Typ des Gc-Systems wählte er die Bezeichnung Gc 1-1. Bei ca. 7 % der Seren fand er an Stelle der schnellwandernden Komponente den Präzipitatbogen einer langsam gewanderten Fraktion (Typ Gc 2 $\pm$ 2) 38 % der untersuchten Seren zeigten einen langgestreckten Präzipitatbogen, der sich über die Bereiche der beiden Typen Gc 1-1 und Gc 2-2 erstreckte und der anscheinend von 2 verschieden schnell wandernden, aber immunologisch identischen Fraktionen gebildet wurde, die Nomenklatur hierfür ist Gc 2-1.

Nach Hirschfeld, Johnson und Rasmuson liegt der Polymorphismus des Gc-Systems in einem Paar autosomaler Allele Gc 1 und Gc 2 begründet. Die Typen Gc 1-1 und Gc 2-2 sind durch die Homozygoten des Allels Gc 1 bzw. Gc 2,

der Typ Gc 2-1 durch die Heterozygoten der beiden Allele Gc 1 und Gc 2 bedingt. Untersuchungen hierüber wurden in letzter Zeit in Deutschland von H. Baitsch und W. Jensen durchgeführt. Jedoch ist das untersuchte Material noch zu gering, um sichere Aussagen machen zu können.

c) Die Gm-Typen.

1956 wurde von verschiedenen Autoren gefunden, daß Rheumatikerseren sensibilisierte Blutkörperchen wie Coombs Seren präzipitieren. Man nahm an, daß der Agglutinationsfaktor im Rheumatikerserum gegen Gammaglobulin gerichtet ist. Grubb und Grubb und Laurell teilten die menschlichen Seren auf Grund ihrer Fähigkeit, dieses agglutinatorische Prinzip zu hemmen oder nicht in 2 Gruppen ein. Die in der Gammaglobulinfraktion gefundene Hemmsubstanz nannte man Gm. Es gelten folgende Verhältnisse, wobei der ursprünglich gefundene Hemmungstyp mit Gm^a bezeichnet wird.

Phänotyp	Genotyp
Gm (a+)	Gm^a Gm^a Gm^a Gm
Gm (a-)	Gm Gm

Weitere Untersuchungen zeigten, daß der Unterschied von Gm (a+) und Gm (a-) mehr quantitativ als qualitativ ist. So hat Gm (a+) mindestens 10 mal soviel Hemmsubstanz wie Gm (a-).

Harboe und Lundevall entdeckten 1958 ein präzipitierendes

Serum mit einer 20 % geringeren Hemmungsrate als Anti Gm^a und nannten es Gm^x.

Bei Verwendung von Anti Gm^a und Anti Gm^x lassen sich phanogenetisch folgende Typen erkennen:

Gm (a + x +)
Gm (a + x -)
Gm (a - x -)

1959 fand Harboe das zu Gm^a antithetische Gm^b durch Entdeckung von Anti Gm^b.

In der Folge fand man Seren mit Hemmraten, die weder Gm^a noch Gm^b oder Gm^x entsprachen. So entdeckte Steinberg und Giles einen neuen Faktor, den sie Gm like nannten und schließlich 1961 einen neuen Gm^D Typ.

Die forensische Verwertung der Gm^a und Gm^x Eigenschaft steht außer Zweifel, jedoch ist das vorliegende Familienmaterial über die Gm-Typen noch zu gering, um in Paternitätsfällen definitive Beweiskraft zu haben. Vorher wären noch zahlreiche Probleme zu lösen und vor allem eine Standardisierung des Anti Gm-Serums anzustreben.

d) Die Transferrine,

sind Beta-Globuline, die Eisen binden und transportiere 1957 fand Smithies im Bereiche des Beta-Globulins eine Trennung in vier Banden, die er mit A, B, C, E bezeichnet. Bei zwei weiblichen Negern und einer Anzahl von australischen Ureinwohnern fand er eine weitere Bande D. Erneute Untersuchungen führten schließlich zur Entdeckung von 8 erblichen Varianten des Serum-Beta-Globulins, nämlich, nach der Elektrophorese-Wanderungsgeschwindigkeit

von der schnellsten bis zur langsamsten Fraktion geordnet:

B_0 B_1 B_2 C D_0 D_1 D_2 D_3.

Familienuntersuchungen zeigen, daß jede dieser Fraktionen von einem Allel kontrolliert wird. Da homozygote und heterozygote Typen bekannt sind, besteht multiple Allele; die Allele verhalten sich zueinander kombinant.

In den beiden letztgenannten Beispielen ist das untersuchte Material noch nicht groß genug, um den Erbgang als vollkommen gesichert betrachten zu können und somit sind sie zum jetzigen Zeitpunkt nur bedingt für die Vaterschaftsbegutachtung geeignet.

e) Seltene, pathologische Serumprotein-Varianten.

mit gesichertem Erbgang, die gelegentlich durch Zufall gefunden werden, können u.U. Bedeutung für das Vaterschaftsgutachten erlangen. Sie bleiben zwar auf einzelne Familien beschränkt, erlauben hier aber unter Umständen einen fast direkten Nachweis der Vaterschaft. Als Beispiel sei genannt:

Analbuminaemie.

1954 beschrieben H.Bennhold, H.Peters und E.Roth einen Fall von vollständiger Analbuminaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen. Genauer wurde die Analbuminaemie dann von _tt 1957 untersucht. Er stellte fest, daß bei dieser Anomalie das Albumin im Blutserum vollständig fehlt. An seiner Stelle entdeckte er zwei Vorfraktionen, die jedoch keinen Albumincharakter zeigten. Weiter fand er, daß die Globulinfraktionen vermehrt sind, die Lipoproteidfraktion erhöht ist, und der kolloidosmotische

Druck sehr erniedrigt ist. Die bisher zur Untersuchung gelangten Fälle sind bei weitem nicht ausreichend, um den Erbgang endgültig zu sichern.

Doppelalbuminämie.

Knedel beschreibt sie als eine weitere seltene harmlose Anomalie. Sie ist gekennzeichnet durch die Doppelung der Serum-Albuminfraktion. Der Erbgang ist dominant.

Agammaglobulinaemie.

Die Agammaglobulinaemie ist charakterisiert durch das Fehlen der γ-Gobuline im menschlichen Serum. Es besteht bei den Patienten eine auffallende Infektionsbereitschaft auf Grund der Unfähigkeit Antikörper zu bilden, durch das Fehlen der natürlichen Antikörper des ABO-Systems und das Fehlen von Plasmazellen. Kennzeichnend ist eine Resistenz der Patienten gegen Viruserkrankungen (Vogel).

O.C. Bruton beschrieb 1952 als erster den Fall einer Agammaglobulinaemie bei einem Jungen. Inzwischen wurden weitere Fälle bekannt. Man unterschiedet 2 Formen:

Eine "angeborene"-Form, mit offenbar X-chromosomalen Erbgang und eine "Erwachsenen"-Form die sich erst später entwickelt. Der endgültige Beweis für das Vorliegen eines X-chromosomal rezessiven Erbgang steht jedoch bis jetzt noch aus. Er dürfte erst an den Kindern der jetzigen Patienten einmal erbracht werden können.

Oft ist mit den bisher benannten Methoden noch kein sicherer Vaterschaftsausschluß zu erreichen. So ist weiterhin - über die Ergebnisse erbbiologischer Gutachten hinaus - die Addition aller irgenwie verwertbarer Eigenschaften mit gesichertem Erbgang anzuraten. So ist eine weitere angewandte Methode die

4) Schmeckereigenschaft gegenüber Phenylthiokarbamid (PTC)!

PTC wird von einzelnen Personen in einer Lösung bestimmter Konzentration als bitter schmeckend empfunden, von anderen wiederum als geschmacklos bezeichnet. J.Gottschick wies nach, daß in Deutschland etwa 63 % der Bevölkerung "Bitterschmecker", 37 % "Nichtschmecker" sind. Die Geschmacksprobe wird mit Lösungen verschiedener PTC-Konzentrationen durchgeführt. Blakesley und Fox fanden nach Untersuchungen an Zwillingen und geschlossenen Familien, daß das "Nichtschmecken" dem "Bitterschmecken" gegenüber rezessiv erblich ist.

Durch die Geschmacksprobe läßt sich ein Vaterschaftsausschluß dann erzielen, wenn das Kind die Schmeckereigenschaft besitzt, die Mutter und der fragliche Mann aber "Nichtschmecker" sind.

B) Erblich bedingte Unterschiede im Stoffwechsel oder im Ausscheidungsmodus.

Die bisher besprochenen Methoden sind bereits im Vaterschaftsverfahren erprobt und haben sich auf Grund ihres gesicherten Erbganges dort z.T. voll bewährt. Darüberhinaus aber könnte - um die Ausschlußquote weiter zu erhöhen - in Erwägung gezogen werden, bestimmte Stoffwechselkrankheiten mit gesichertem Erbgang in das Vaterschaftsgutachten einzubeziehen. 1902 stellte Sir Archiblad E. Garrod die Hypothese auf, daß die Ursache gewisser Stoffwechselanomalien - er wählte für sie die Bezeichnung "inborn error of metabolism" ein erblich bedingter Fermentdefekt sei, der zu einer Blockierung des Stoffwechsels an entsprechender Stelle führe. Dieser Defekt ist

indirekt an seinen Auswirkungen zu erkennen, d.h. bestimmte Stoffwechselzwischenprodukte sammeln sich im Organismus an und bedingen die schädlichen Wirkungen. Garrod äußerte z.B. am Beispiel der Alkaptonurie, deren Ursache eben ein solcher Fermentdefekt ist, die Vermutung, daß die Wirkung der Gene sich in speziellen biochemischen Reaktionen äußert und zwar in erster Linie in einer Strukturänderung der Eiweißmoleküle.

Solche Möglichkeiten, die Ausschußquote weiter zu erhöhen wären unter Umständen - soweit der Erbgang geklärt ist:

1. körpereigene Stoffe im Harn.

In diesen Fällen ist häufig nicht geklärt, ob die andersartige Ausscheidung durch erblich bedingte Unterschiede im Stoffwechsel oder im Ausscheidungsmodus der Nieren begründet sind.

Als Beispiele seien unter anderem genannt die Cystinurieformen, deren Erbgang schon lange bekannt ist. Ihnen liegt nach Garrod ein "inborn error of metabolism" zugrunde. Bei den zwei bekanntesten Typen findet sich in einem Fall vermehrt Cystin zusammen mit zahlreichen Harnaminosäuren im Urin, im anderen Fall handelt es sich um eine vermehrte Ausscheidung von Cystin zusammen mit Arginin und Ornithin.

Ersteres kennzeichnet

das Syndrom von Fanconi - de Toni - Debrè,

das bei Kindern zu einer Vitamin D resistenten Rachitis, bei Erwachsenen zu einer Osteomalazie führen kann, zum Teil kombiniert mit Ablagerungen von Cystinkristallen in den Geweben.

Letzteres kennzeichnet das Bild der

Cystinurie.

Hier entstehen gesundheitliche Schäden durch die häufig auftretende Cystin - Steinbildung in den Harnwegen.

Der Erbgang beider Cystinurieformen ist autosomal rezessiv.

Die Phenylketonurie.

Hierbei bestehen starke Intelligenzdefekte der Patienten. Häufig kommt es zu epileptischen Anfällen im Kindesalter. Bei besonders schweren Fällen findet sich eine geringe Körpergröße, der Schädel ist im Wachstum zurückgeblieben. Hierbei fallen große Schneidezahnzwischenräume auf. Oft ist eine starke Ekzembereitschaft vorhanden. Die Phenylketonurie ist gekennzeichnet durch die Ausscheidung von Phenyl-brenztraubensäure, Phenyl-milchsäure und Phenylacetyl-glutamin, sowie Phenylalanin in Kombination mit anderen organischen Verbindungen im Urin.

1952 wurde durch Udenfriend und Cooper entdeckt, daß bei den Homozygoten unter den Kranken ein genetischer Block in der Umwandlung von Phenylalanin in Thyrosin besteht. Dieser beruht auf dem Fehlen einer Funktion des Enzyms Phenylalanin-Oxydase. Die Heterozygoten sind dagegen klinisch merkmalsfrei. Daraus wurde geschlossen, daß - normale Bedingungen vorausgesetzt - der Genlokus in einfacher Dosis ausreicht, die Enzymaktivität aufzubringen, um das Phenylalanin in Thyrosin umzuwandeln. Durch weitere Untersuchungen wurde jedoch nachgewiesen, daß auch bei den Heterozygoten ein physiologischer Defekt vorhanden ist. Dieser reicht jedoch unter normalen Lebensbedingungen nicht aus, um krankhafte Symptome auszulösen. Der Erb-

gang der Phenylketonurie ist autosomal rezessiv.

Alkaptonurie.

Bei der Alkaptonurie ist der Organismus infolge eines erblichen Fermentdefektes nicht in der Lage, Homogentisinsäure abzubauen. Dieses Zwischenprodukt des Phenylalanin-Thyrosinstoffwechsels sammelt sich im Blut und in den Geweben an und wird schließlich im Harn ausgeschieden. Dieser färbt sich nach längerem Stehen an der Luft durch Oxydation der Homogentisinsäure dunkelbraun bis schwarz. Im höheren Lebensalter kann es zu Pigmentierungen durch Ablagerung eines Polymerisationsproduktes der Homogentisinsäure, des Alkaptones kommen. Diese als Orchnose bezeichneten Pigmentierungen sind gekennzeichnet durch bläulich graue Verfärbung der Ohrmuscheln und des Nasenknorpels, der Skleren, des Zahnfleisches und der Nägel, weiter durch eine grünliche Verfärbung des Schweißes. Bevorzugt lagert sich das Pigment in Zwischenwirbelscheiben und Gelenken ab und führt zum charakteristischen Bild einer Arthrosis.

Der Erbgang der Alkaptonurie ist noch nicht eindeutig gesichert. Man nimmt an, daß er einem autosomal rezessiven Gen entspricht. In seltenen Fällen kommt eine direkte Übertragung von den Eltern auf die Kinder vor. Hogben LRL. Worrel and J. Zieve sowie Hanhart haben deshalb zwei verschiedene Vererbungsmodi der Alkaptonurie angenommen. R.A.Milch ist der Ansicht, daß es sich um ein "inkomplett, penetrierendes, dominantes Erbleiden" handelt. Ob in seltenen Fällen eine dominante Vererbung der Alkaptonurie möglich ist,kann nur durch die genetische Analyse einer größeren Zahl von Stammbäumen geklärt werden.

Galaktosämie.

Bei der Galaktosämie ist der Körper unfähig, Galaktose vollständig abzubauen. Die Galaktosämie ist ein weiteres Beispiel eines Enzymdefektes als Ursache eines genetischen Blockes. Die Galaktose wird durch Galaktokinase und ATP zu Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P) phosphoryliert. Der genetische Block liegt im nun folgenden Schritt, d.h. die Umwandlung von Gal-1-Phosphat in Glukose-1-Phosphat (G-1-P) ist durch das Fehlen des Enzyms P-Gal-Transferase gestört.

Dieser Defekt kann bei den Säuglingen aus dem Nabelschnurblut diagnostiziert werden, so daß die Kinder Galaktosefrei ernährt werden können. Ein rezessiver Erbgang wird angenommen.

2. Körperfremde Stoffe im Harn.

Es sind bereits zahlreiche Fälle bekannt, bei denen dem Körper zugeführte Fremdstoffe (Medikamente, Nahrungsmittelbestandteile) von verschiedenen Individuen in verschiedener Weise abgebaut oder ausgeschieden werden, wobei der jeweilige Abbauweg erblich bedingt sein kann. Anhaltspunkte für die tatsächlich erblich bedingten Unterschiede im Stoffwechsel oder im Ausscheidungsmodus körpereigener und körperfremder Stoffe finden sich im Tierversuch.

So fanden Sawin und Glick, daß nur eine bestimmte Zuchtart von Kaninchen Atropinesterase besitzt, und daß die Fähigkeit, sie zu bilden, unter genetischer Kontrolle steht. Sie schlossen daraus, daß die Gegenwart des Enzyms von einem einzigen dominanten Gen abhängt.

Weiter - zitiert nach A.R. Preuss - gibt es Rattenstämme, welche Phenol vorwiegend durch seine Umwandlung in Schwefelsäureester entgiften, und wieder andere, die zu diesem Zwecke die Paarung des Phenols mit Glukuronsäure und Bildung eines Äther-Glukuronids bevorzugen.

Zu beachten ist hier, daß das Geschlecht (Brodie) die Ernährung, die Menge der verschiedenen Pharmaka und die Art der Verabreichung den Stoffwechsel des eingenommenen Arzneimittels beeinflussen.

Geschlecht:

Z.B. berichtet Bernard B. Brodie, daß weibliche Ratten, die mit best-immten Barbituraten anaesthesiert wurden, beachtlich länger als männliche Ratten schliefen. Bei einer Gabe von 10 mg Hexobarbital schliefen die weiblichen Versuchstiere 4 mal solange wie die männlichen. Ein Vergleich des Plasmaspiegel zeigte, daß das Narkotikum bei den männlichen Tieren schneller abgebaut wurde. In Übereinstimmung damit zeigten Mikrosome (von der Leber isoliert) der männlichen Versuchstiere eine höhere Enzymaktivität das Hexobarbital zu oxydieren als die der weiblichen Tiere.

Ernährung:

Es zeigte sich, daß Kaninchen, die mit Hafer gefüttert wurden, nach Verabreichung von Benzoesäure, Brombenzol oder Phenol mehr Hippursäure, p-Bromphenyl-merkaptursäure, bzw. Phenolsulfat bilden als die Kontrolltiere, die mit Grünfutter ernährt worden waren.

Dosis:

Der Einfluß der verabreichten Dosis zeigt sich darin, daß der Hund kleine Mengen Benzoesäure vorwiegend durch Bildung von Hippursäure entgiftet, während große Mengen durch

Paarung mit Glukuronsäure in das Esterglukuronid umgewandelt werden.

Art der Verabreichung: Eine orale Gabe von p-Kresol führt beim Hund rascher zur Ausbildung eines Maximums von konjugiertem Phenol im Blut als die gleiche Menge von p-Kresol, die i.v. verabreicht wurde.

Zwei charakteristische Beispiele für die erbliche bedingte Polymorphie des menschlichen Stoffwechsels sind die Merkaptanurie und die Betaninurie.

a) Ausscheidung von Methylmerkaptan im Urin nach Spargelgenuß.

Die Ausscheidung von Methylmerkaptan im Urin nach Spargelgenuß ist seit langer Zeit bekannt. Nencki fand, daß manche Personen bereits nach dem Genuß von drei oder vier Stangen Spargel nachweisbare Mengen von Methylmerkaptan ausscheiden, während andere selbst nach dem Genuß von etwa einem Pfund Spargel kaum eine deutlich nachweisbere Menge dieser Verbindung im Urin finden lassen. Um diesen auffallenden Stoffwechselunterschied zu klären wurden weitere Untersuchungen durchgeführt.

Allison und McWhirter fanden aufgrund von Familienuntersuchungen, daß das Ausscheidermerkmal an ein einzelnes autosomes dominantes Gen gebunden ist. Folgende Tabelle gibt hierüber Aufschluß (nach Allison und McWhirter):

Phänotypen der Eltern	unters. Familien	Kinder		Kinder insges.
		Ausscheider	Nicht-Ausscheider	
Aus x Aus	1	1	1	2
Aus x Nicht-Aus	4	5	7	12
Nicht-Aus x Nicht-Aus	4	0	11	11

C) Die Ausscheidung eines roten Farbstoffes im Urin nach Genuß von roten Rüben bei einem bestimmten Personenkreis.

1. Bisherige Untersuchungen.

Das zweite Beispiel ist die Ausscheidung eines roten Farbstoffes im Urin nach dem Genuß von mäßigen Mengen roter Rüben, der zu Verwechslungen mit einer Hämaturie bzw. Hämoglobinurie oder einer medikamentös bedingten Harnverfärbung führen kann.

Diese Stoffwechselanomalie scheint erblich zu sein. Allison und McWhirter kamen aufgrund von Familienuntersuchungen und Berechnungen zu dem Ergebnis, daß das Merkmal dieser Ausscheidung an ein einzelnes autosomes rezessives Gen gebunden ist. Tabelle 1 gibt sein Untersuchungsergebnis an 11 englischen Familien wieder.

Tabelle 1

Phänotyp der Eltern	unters. Familien	Kinder		Kinder gesamt
		Ausscheider	Nicht-Ausscheider	
Aus x Aus	3	6	0	6
Aus x Nicht-Aus	2	2	2	4
Nicht-Aus x Nicht-Aus	6	2	14	16

Eine weitere kleine Versuchsreihe zeigten 4 Elternpaare, in welcher beide Partner positiv und ihre 6 Kinder ebenfalls positiv bezüglich der Ausscheidung waren. Da die Wahrscheinlichkeit hierfür geringer als 1 : 10^6 wäre, so wurde er dadurch in seiner Ansicht bestärkt, daß der Erbgang der Farbstoffausscheidung rezessiv sei. A.C. Allison und McWhirter vermuten, daß bei Menschen, die den Farbstoff der roten Rübe im Urin ausscheiden (er fand bei 104 aufs geratewohl ausgewählten Versuchspersonen 10^{10} Merkmalsträger), ein Enzym fehlt, das den Farbstoff ab- oder umzubauen vermag. Es würde sich in diesem Falle um einen Gen-Verlust handeln. Möglicherweise aber ist das Fehlen eines derartigen Enzyms normal, und das Vermögen, den Farbstoff anzugreifen, ein Neuerwerb. In diesem Falle würde eine positive Gen-Mutation vorliegen.

Weiter fanden Allison und McWhirter bei einigen der Merkmalsträger anstelle der Rotfärbung des Urins eine dunkelbraune Färbung. Sie deuteten diesen braunen Farbstoff als Zersetzungsprodukt der ziemlich unstabilen roten Farbstoffverbindung.

Unabhängig von den genannten Autoren führten Ph. Saldanha, O.Trota-Pesoa und L.J.S. Peixoto (1960) eine entsprechende Untersuchung in einer holländischen Siedlung im Staate Sao Paulo, Brasilien an 18 Familien mit 111 Kindern durch. Die Autoren beschreiben ihre Methode wie folgt:

"Etwa 100 g gekochter roter Rüben wurden jeder Versuchsperson gegeben. Zwei Urinproben wurden in Testgläsern gesammelt, eine vor und eine 5 Stunden nach Einnehmen der roten Rüben. Durch visuellen Vergleich der beiden Proben wurden die Versuchspersonen in "Nicht-Ausscheider" (keine sichtbare Farbspur) und in "Ausscheider", und diese wieder in drei verschiedene Kategorien eingeteilt:

\+ = sehr schwache Färbung,
++ = mittelstarke Färbung,
+++ = intensiv rote Färbung."

Tabelle 2 zeitgt die Verteilung der Kinder in jeder Ausscheidergruppe für jede der untersuchten Familien:

Tabelle 2

Familie	Eltern		Kinder				
	Vater	Mutter	(-)	(+)	(++)	(+++)	gesamt
1	-	-	6	1			7
2	-	-	6	1			7
3	-	-	6	1			7
4	-	-	7	1			8
5	-	-	5		1		6
6	-	-	3		2		5
7	-	-	1		4	2	7
8	-	-	4	2	1	1	8
9	+	-	3	1			4
10	-	+	4	1	2		7
11	-	+	3	1		1	5
12	+	-	3		3	1	7
13	+	-	1	1	1	1	4
14	+	+		3			3
15	+	+	1	4	3		8
16	+	+	2	2	1	2	7
17	+++	-	5	1	1		7
18	++	+++	1			3	4
			61	20	19	11	111

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Phänotypen der Kinder abhängig vom Paarungstyp der Eltern.

Nimmt man an, daß die Ausscheider - Phänotypen (+), (++) und (+++) rezessiv homozygot (ee) sind, so ist der Genotyp eines jeden Elternteiles direkt bekannt (siehe rote Schrift in Tabelle 3!). In Tabelle 3 bedeutet e (excretor) die rezessive Ausscheidereigenschaft, E die dominante

Nichtausscheidereigenschaft.

Tabelle 3

Paarungstyp der Eltern	Zahl der Familien	K i n d e r (Phänotyp)				
		(-)	(+)	(++)	(+++)	gesamt
Ee x Ee - x -	8	38	6	8	3	55
ee x Ee + x -	5	14	4	6	3	27
ee x Ee +++ x -	1	5	1	1		7
ee x ee + x +	3	3	9	4	2	18
ee x ee +++ x ++	1	1			3	4
Insgesamt	18	61	20	19	11	111

Heterogenität: $\chi^2_{12} = 41,3$

$P < 0,0001$

Da jedes von den acht aus Nichtausscheider-Eltern zusammengesetzte Paar ein oder mehrere Ausscheider-Kinder hatte, müssen die Elternteile heterozygot sein. Da in ähnlicher Weise jedes von den sechs Elternpaaren, die sich aus je einem Ausscheider und Nichtausscheider zusammensetzten, zumindest ein Ausscheider-Kind hatten, sind die Nichtausscheider unter den Eltern in diesen Paaren heterozygot.

Tabelle 4 zeigt einen Vergleich zwischen der beobachteten und der erwarteten Anzahl von Ausscheidern und Nicht-Ausscheidern unter den Kindern der drei verschiedenen genotypischen Paarungen, unter der Annahme, daß (+), (++) und (+++)-Ausscheider rezessiv homozygot sind.

Tabelle 4

Genotypische Paarung	Zahl der Familien	Kinder (Genotyp) N-Aus. beob.	(EE+ee) erw.	Aus. beob.	(ee) erw.	χ^2	P	insgesamt
EexEe	8	38	41,25	17	13.75	1,03	=0,05	55
Eexee	6	19	17	15	17	0,48	=0,05	34
eexee	4	4	0	18	22			22
Insgesamt	18	61		50		1,51	=0,05	111

Tabelle 5 zeigt einen Vergleich zwischen der beobachteten und der erwarteten Anzahl von Ausscheidern und Nichtausscheidern unter den Kindern der drei verschiedenen Phänotypen-Paarungen unter der Voraussetzung, das nur (++) und (+++) rezessiv homozygot sind.

Tabelle 5

Paarungstyp	Zahl der Familien	Kinder N-Aus. beob.	erw.	Aus. beob.	erw.	χ^2	P	insgesamt
N-Aus x N-Aus	16	74	95,0	26	5,0	92,8	<0.0001	100
N-Aus x Aus	1	6	5,4	1	1,6	0,3	= 0,3	7
Aus x Aus	1	1	0	3	(4)			4
Insgesamt	18	61		50		93,1	<0.0001	111

Mit Ausnahme der vier Nichtausscheider-Kinder, die aus der Paarung von zwei rezessiv homozygoten Eltern (ee x ee)

hervorgegangen sind, stimmt das Ergebnis mit der Hypothese eines rezessiven Erbganges überein.

Leider geht aus Allison und McWhirters Veröffentlichung nicht klar hervor, ob Personen die von Ph.Saldanha, O.Trota Pesoa and L.J.S. Peixoto in die Gruppe (+) eingruppiert wurden, von ihnen als "Ausscheider", d.h. rezessiv homozygot oder als "Nichtausscheider" angesehen werden. Unter der Hypothese: (+) Phänotypen sind Nichtausscheider ist den Ausscheider-Eltern (Tabelle 2, Familie 18) nur ein Ausscheider-Kind anstatt vier geboren.

Weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausscheider-Merkmales vom pH-Wert des Urins, von Rasse, Alter und Geschlecht wurden durchgeführt.

Untersuchungen über die Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins.

Infolge der starken Variabilität der Urinfärbung wurde der mögliche Zusammenhang zwischen Auftreten der Färbung und pH-Wert des Urins untersucht, d.h. es wurde geprüft, ob ein hoher pH-Wert im Urin das Auftreten der Färbung unterdrücken könnte. Man fand, daß bei Absenken des pH-Wertes im Urin bei der Nichtausscheider-Gruppe bis nahe pH= 5,0 keinerlei Rotfärbung auftrat. Andererseits mußte man bei der Ausscheider-Gruppe den pH-Wert bis pH = 8,0 steigern, um die Rotfärbung zum Verschwinden zu bringen. Da der menschliche Urin einen pH-Wert hat, der zwischen 4,8 und 8,2 schwankt, wurde daraus der Schluß gezogen, daß der pH-Wert des Urins die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflußt.

Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausscheidermerkmales von der Rasse.

Wie Ph.Saldanha, L.E. Magalhaes und W.A. Horta, Allison und McWhirter erkannten, besteht eine bestimmte Rassenabhängigkeit des Betanin-Ausscheider-Merkmales. Saldanha prüfte im Staate Sao Paulo, Brasilien, 338 Versuchspersonen, die sich aus 181 Japanern, 50 reinrassigen Negern und Negermischlingen und 107 Weißen zusammensetzten. Die Häufigkeit der Ausscheider in den drei Versuchsgruppen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6

Versuchspersonen	Durchschnittl. Alter	Zahl der Vers.Pers.	Ausscheider Anzahl	Ausscheider v.Hdrt.
Japaner	14,6	181	80	44.2
Neger	31,9	50	16	32,0
Weiße	23,9	107	33	30,8
Insgesamt	19,4	338	129	38,2

Heterogenität: $\chi^2(2) = 6{,}13$; P 0,05

Aus ihr ersehen wir, daß der Unterschied in der Häufigkeit der Ausscheider zwischen Weißen und Negern oder zwischen Negern und Japanern nicht signifikant ist, jedoch ist die Häufigkeit der Ausscheider zwischen Weißen und Japanern signifikant verschieden. Die Häufigkeit der Ausscheider bei den weißen Versuchspersonen von Sao-Paulo unter sich, die sich in der Hauptsache aus Italienern, Portugiesen und Holländern zusammensetzten, ist annähernd gleich. Sie ist jedoch höher als bei den Engländern (Allison). Diese Tatsache ist entweder auf die verschiedenartige Herkunft der Versuchspersonen oder auf die Unterschie-

de in den Methoden der beiden Autoren zurückzuführen.

Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausscheidermerkmales von Alter und Geschlecht.

Im Anschluß an dieses Problem prüften Ph.Saldanha, O. Trota-Pesoa and L.J.S. Peixoto die Abhängigkeit der Betaninausscheidung von Alter und Geschlecht ihrer Versuchspersonen. Tabelle 7 und 8 geben hierüber Aufschluß.

Tabelle 7

Geschlecht	(-)	(+)	(++)	(+++)	insgesamt
männlich	32	14	9	6	61
weiblich	29	6	10	5	50

Es besteht kein signifikanter Unterschied für die Geschlechter.

Tabelle 8

Alter	Anzahl	% Ausscheider	Rasse
unter 20 Jahre	158	44,3	Japaner
20 Jahre u. mehr	23	43,5	Japaner
unter 20 Jahre	34	26,5	Weiße
20 Jahre u. mehr	73	32,9	Weiße

Es besteht keine signifikante Altersabhängigkeit.

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß es nicht wahrscheinlich ist, daß die Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe im Urin einen x = chromosomalen Erbgang folgt.

Weiter ersehen wir aus Tabelle 8, daß auch das Lebensalter keinen Einfluß auf das Ausscheidermerkmal zu haben scheint. Dieses ist in der Altersgruppe unter 20 Jahren in annähernd gleicher Höhe vorhanden wie in derjenigen über 20 Jahren.

2. Die Chemie des Farbstoffes der roten Rübe.

Die ersten, klassischen chemischen Untersuchungen über den Farbstoff der roten Rübe stammen von G.Schudel (1918). In seiner Dissertation beschreibt er die auffallenden Unterschiede zu allen anderen Blütenfarbstoffen:

"Von der großen Zahl der Anthocyane läßt sich eine besondere Gruppe abtrennen, die sich durch ganz charakteristische Merkmale von allen übrigen unterscheidet. Diese Klasse setzt sich im Wesentlichen aus den Anthocyanen der roten Rübe, der Melde, des Hahnenkamms und der Blutbuche zusammen. Im Gegensatz zu den von R. Willstätter und seinen Mitarbeitern bisher untersuchten Blütenfarbstoffen geben sie mit Soda keinen deutlichen Farbumschlag der roten, sauren Lösung ins intensive Violett oder Blau der alkalischen, sondern werden von Alkalien unter Bildung einer schmutzig braunen Farbe zerstört. Dieses abweichende Verhalten war den Botanikern bereits lange bekannt, weshalb sie diese Gruppe von Pflanzenfarbstoffen unter dem besonderen Namen Betacyane zusammenfaßten.

Eine weitere charakteristische Eigentümlichkeit dieser Farbstoffe beruht auf der Tatsache, daß ihre wäßrigen Lösungen beim Stehen oder kurzem Erwärmen sich nicht in der Art entfärben, daß die Farbe durch Ansäuern wiederkehrt, vielmehr verdirbt diese und wird dabei schmutzig braunviolett. Zusatz von Säure vermag die ursprüngliche Nuance nicht wieder herzustellen. Es fehlt dieser Farbstoffgruppe somit die Eigenschaft der Isomerisation, welche aller bisher untersuchten Anthocyane, mit Ausnahme des Delphinidins, zeigen."

Der Farbstoff der roten Rübe ist besonders eingehend von G. Schudel (1918), O.Th.Schmidt (1937), A.D. Ainley und R. Robinson (1932, 1933 und 1937) und von G.W. Pucher, L.C. Curtis und H.B. Vickery (1938) untersucht worden. Er steht den übrigen Blütenfarbstoffen, den sog. Anthocyanen nahe, enthält aber nach den meisten Untersuchern Stickstoff. Der Stickstoffgehalt wird von den einzelnen Autoren in ziemlich weiten Grenzen verschieden angegeben (3 - 9 %).

Schudel ging von rohen roten Rüben aus und isolierte aus ihnen einen Rohfarbstoff, der bei Behandlung mit Säure Zukker abspaltete. Er nahm deshalb an, daß der Farbstoff (Betanin) Glykosid-Natur besitzt, und beim Kochen mit Säure unter Abspaltung von Zucker in das Aglukon, das sog. Betanidin, übergeht.

Durch Elementaranalyse stellte er einen Gehalt von 8,6 % Stickstoff in seinem gereinigten Präparat fest. Der Farbstoff zeigte, in Wasser gelöst, keine Isomerisation und wurde auf Zusatz von Salzsäure violetter. Seine Beständigkeit in Wasser und verdünnten Säuren war gering, nach

mehreren Stunden, in Wasser schon vorher, verdarb die Farbe. Beim Erwärmen trat die Entfärbung besonders rasch ein. In salzsaurem Alkohol war der Farbstoff wesentlich beständiger. Mit Bikarbonat wurde die Nuance der wässrigen Lösung etwas blauer. Mit Soda trat der gleiche Farbumschlag ein, doch hielt die Farbe nur wenige Augenblicke an und ging bald in schmutzig braun über. Durch Eintragen einer wässrigen Lösung von Betanin in konzentrierte Salzsäure bei 70°C trat sofort Entfärbung ein. Die wässrige Lösung nahm mit Eisenchlorid versetzt eine braun-violette Farbe an, die alkoholische wurde dabei zunächst scharlachrot, dann gelbbraun.

Fuchser, Curtis und Vickery bestätigten diese Angaben.

Absorptionsspektren des Betanins.

Fuchser, Curtis und Vickery (1938) bestimmten die Absorptionskurve eines gereinigten Farbstoffpräparates. Sie fanden in einer Lösung von pH 5,2, welche 0,005 mg pro ccm eines Betaninpräparates enthielt, das Absorptionsmaximum bei etwa 538 mμ. Aronoff und Aronoff (1947) stellten die Absorptionsspektren der verschiedenen von ihnen saulenchromatographisch aufgetrennten Komponenten des roten Rüben-Farbstoffes fest. Die gewonnenen Spektren waren einander sehr ähnlich, sie besaßen nicht nur eine einzelne Bande im Sichtbaren bei ungefähr 540 mμ sondern auch eine zweite Bande im Ultravioletten Bereich zwischen 290 und 300 mμ. Eine ganz ähnliche Absorptionskurve geben Wyler und Dreiding (1956) für ihr kristallines Betaninpräparat, gemessen in Bernsteinsäure/Boraxpuffer, an. Wyler, Vincenti, Mercier, Sassu und Dreiding (1959)

bestimmten das Absorptionsmaximum des freien Betanins (Molekulargewicht 564) zu 536 - 538 mμ, ein weiteres Maximum finde sich bei 273 mμ, eine Schulter bei 295 mμ. Für das Aglukon Betanidin geben Wyler und Dreiding (1959) eine ähnliche Absorptionskurve an, Maxima liegen danach bei 542 - 546 mμ, und 271 mμ, eine Schulter bei 295 mμ. Auch Reznik (1955) fand die stärkste Absorption des Beta-vulgaris-Betanins bei 538 mμ. Reznik (1956) weist daraufhin, daß die Absorptionskurven der Betanine und Flavocyanine sich in ihrem Verlauf und in der Lage und Zahl ihrer Maxima sehr deutlich von denen der Anthocyane und Flavonole unterscheiden:

Betanin	max. = 538 mμ
Flavocyanine	max. = 472 mμ, 350 mμ.

Die Glykosid-Natur des Betanins:

Schon Schudel stellte fest, daß es sich bei Betanin um ein Glykosid handelt. Die Hydrolyse des Glykosides gelang ihm schwerer, als bei den Anthozyanen. Der abgespaltene Zucker war seiner Ansicht nach Glukose, die Prüfung auf Pentosen fiel negativ aus.

Ainley und Robinson (1937 III) beobachteten, daß in wässrigen Betanin-Extrakten, die noch Rübenschnitzel enthielten, nach einiger Zeit eine Deglukosidierung unter dem Einfluß eines gewebseigenen hydrolisierenden Enzyms erfolgte. Er konnte aus dem Fermentansatz festes Betanidin-chlorid isolieren.

Pucher, Curtis und Vickery (1938) hydrolisierten Betanin mit 2-normaler Schwefelsäure. In den Hydrolysaten konnten sie Zucker bestimmen. Da der Zucker mit Hefe

vergärbar war, nahmen sie an, daß es sich um Glukose handelte. Diese Annahme erhärteten sie durch die Darstellung des entsprechenden Phenylosazons, das einen Schmelzpunkt von 204 - 206°C hatte. Der Mischschmelzpunkt mit Phenyl-glukosazon betrug gleichfalls 206°C. Auf Grund dieser Ergebnisse dürfte die Anwesenheit von Glukose im Betanin gesichert sein. Sie stellten einen Glukosegehalt von 33,7 % fest.

Wyler und Dreiding (1959) konnten diesen Wert bestätigen.

Reznik (1957) hydrolisierte Betanin sowohl durch Säure, als auch unter sehr vorsichtigen Bedingungen mit ß-D-Glukosidase. In beiden Fällen erhielt er das Aglukon.

Schmidt, Becher und Hübner erreichten die Abspaltung des Zuckers aus Betanin sowohl mit Hefe (Emulsin war ohne Einwirkung) als auch, wesentlich besser, mit starker Salzsäure, und gelangten in beiden Fällen zum kristallisierten Hydrochlorid des Betanidins.

Der Stickstoffgehalt des Betanins:

Nach den genannten Untersuchungen stand es fest, daß im Farbstoff der roten Rübe ein mono-glykosidisch gebundenes Anthocyanidin "Betanin" vorlag. Als Glykosid schien es zunächst den übrigen bekannten Blütenfarbstoffen aus der Gruppe der Anthocyane zu entsprechen. Schudel hatte jedoch bereits festgestellt, daß im Gegensatz zu allen anderen bisher bekannten Blütenfarbstoffen das Betanin Stickstoff enthielt. Er bestimmte den Stickstoffgehalt zu 8,6 %.

Ainley und Robinson (1937) fanden in ihren durch Fermentprozesse hergestellten Betanidin gleichfalls Stickstoff in Höhe von etwa 6 %.

O.Th. Schmidt (1937) bestimmte den Gesamtstickstoffgehalt zu 5,4 %. Der Aminostickstoffgehalt nach van Slyke betrug dagegen 2,7 %, also die Hälfte. Er deutete diesen Befund so, daß mindestens 2 verschieden gebundene Stickstoffatome im Farbstoffmolekül vorliegen müßten.

Pucher, Curtis und Vickery (1938 I) bestimmten das Kohlenstoff-Stickstoffverhältnis zu 20 : 2 oder 21 : 2. Der Stickstoffgehalt lag bei 5,93 % für Betanin, bezogen auf die aschefreie Substanz bei 6,06 %. Für durch Fermentation gewonnenes Betanidin erhielten sie einen Wert von 6,16 % Stickstoff (aschefreie Substanz).

Köhler (1953) glaubte nach umfangreichen chromatographischen Reinigungsverfahren festgestellt zu haben, daß der von früheren Autoren festgestellte Stickstoffgehalt auf Beimischung eines Peptids aus Asparaginsäure-Glutaminsäure-Serin-Glykokoll zurückzuführen sei. Die Farbstoffkomponente und das Peptid seien locker untereinander gebunden, schon durch schonende Hydrolyse mit Kationenaustauschern würden Peptid und Farbstoff getrennt. Die beiden Komponenten seien nicht in stöchiometrischen Mengen miteinander verbunden. Das N-haltige Betanin der früheren Autoren sah Köhler als Chromoproteid an, wobei das Peptid als Trägersubstanz des eigentlichen Farbstoffes angesprochen wurde. Nach Abspaltung des Peptides bestimmte er den Stickstoffgehalt im "eigentlichen Farbstoff" zu 3 bis 4 %.

Schmidt und Schönleben (1956 I) bestätigten noch einmal diese Ergebnisse. Danach wäre das Betanin ärmer an Stickstoff.

Wyler und Dreiding (1956) stellten durch Anwendung der Elektrophorese kristallines Betanin dar. Dieses kristalline Betanin enthielt ungefähr 6 % Stickstoff. N-methyl, O-methyl und C-methyl-Gruppen wurden nicht gefunden.

Diese Angaben wurden von Schmidt und Schönleben (1957 II) angezweifelt. Diese beiden Autoren glaubten, daß Weyler und Dreiding das Pyridinsalz der relativ starken Farbsäure in Händen gehabt hätten, welche Vermutung von Wyler, Vincenti, Mercier, Sassu und Dreiding (1959) teilweise bestätigt werden mußte.

Wyler und Dreiding (1959) fanden im Betanidin wieder einen Stickstoffgehalt von etwa 6,47 %.

Schmidt, Becher und Hübner (1960 III) konnten aus Betanidin-chlorid L-Asparaginsäure und eine höhere Mono-Amino-Monocarbonsäure gewinnen. Die Ausbeute an Asparaginsäure (etwa 20 bis 25 % der Theorie, wenn man 1 Mol auf 1 Mol Betanidin annimmt), sei so groß, daß ihr Auftreten keinesfalls einer Beimischung eines Tetrapeptids in geringer Menge zuzuschreiben sei.

Die Säurenatur des Betanins.

Es scheint festzustehen, daß im Betaninmolekül mindestens zwei, vielleicht auch mehr Carboxylgruppen enthalten sind: O.Th. Schmidt und Schönleben 1956 I, G.Lindstedt 1956, H. Wyler et al. 1959 II, O.Th. Schmidt et al 1960 III.

Die Struktur des Betanins.

Trotz der Untersuchungen zahlreicher Autoren (A.u.R.Robinson 1932 I, A.u.R. Robinson 1933 II, Ainley und Robinson 1937 III, O.Th. Schmidt 1937, G.W. Pucher 1938 I, Köhler 1953, O.Th. Schmidt u. Schönleben 1956 I, H.Wyler u. A.S. Dreiding 1956 II, Petersen 1958, H. Wyler et al. 1959 II, H. Wyler u. Dreiding 1959 III. O.Th. Schmidt et al. 1960 III) fand sich bisher kein sicherer Anhaltspunkt für die Struktur des Betanins. .

Uneinheitlichkeit des Betanins.

Aronoff (1947) stellte als erster fest, daß der Farbstoff der roten Rübe kein einheitliches Pigment ist, sondern chromatographisch zerlegt werden kann. Durch säulenchromatographische Auftrennung gewannen sie mindestens elf verschiedene Farbstoffkomponenten, wobei drei Fraktionen gelb, drei orange und fünf purpurn gefärbt waren.

Dieses Ergebnis bestätigten Schmidt und Schönleben (1957).

Sie erhielten bei Auftrennung von Betanin mit einem Magnesol-Celitgemisch ähnliche Resultate. Bei der papierchromatographischen Untersuchung mit Ammoniumsulfat-Wasser 1 : 4 als Laufmittel fanden sie zwei rote Hauptpigmente. Eine Auftrennung des Rohfarbstoffes in fünf Zonen gelang ihnen an einer Polyamidsäule durch Entwickeln mit verdünnter Kaliumacetatlösung. Sie fanden dort eine gelbe, eine orange-gelbgefärbte und drei rot-gefärbte Zonen. Auch durch Elektrophorese erzielten sie eine Trennung des Farbstoffes in eine Haptfraktion und mehrere schwächere Fraktionen.

Gleichfalls mit Elektrophorese arbeitete Lindstedt (1956) der zwei gelbe, zwei orange-gefärbte und drei rot-gefärbte Komponenten im Farbstoff der roten Rübe feststellte.

Die Anwesenheit von drei lilaroten und zwei gelben Pigmenten bei der papierchromatographischen Untersuchung wurde auch von Reznik (1955) bestätigt. Reznik (1957) ordnete die gelb-, orange- und violettrot-gefärbten Farbpigmente der roten Rübe nach ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit unter bestimmten Bedingungen, und konnte mit dieser Methode neun verschiedene Komponenten feststellen.

Rote Rüben, verschiedene Sorten.

Bei der roten Rübe sind verschiedene Sorten, die sich in Form und Intensität der Färbung unterscheiden, bekannt. Hierzu gehören in Deutschland:

1. rote Kugel
2. ägyptische Rundblatt.

Für die beiden Rübensorten "Agyptian Crosby" und "Detroit Red" stellten Aronoff und Aronoff (1947) durch chromatographische Untersuchungen fest, daß der Farbunterschied zwischen beiden nicht auf das Fehlen eines Farbstoffes in der schwächer gefärbten Crosby-Rübe zurückgeführt werden kann, sondern daß die Crosby-Rübe alle bei der Sorte "Detroit-Red" gefundenen Fraktionen gleichfalls, jedoch in geringerer Konzentration enthält.

Ähnliche Beobachtungen machte schon Schudel (1918), der allerdings nicht die genaue Sortenbezeichnung anführte. Er stellte fest, daß aus den schon einheitlich rotviolettgefärbten Sorten der gleiche Farbstoff gewonnen werden kann wie aus denjenigen Rüben, die gegen die Mitte

zu ein gelberes Aussehen aufweisen. Bei der zweiten Rübensorte begleite allerdings ein gelbrotes Pigment das Betanin in erheblicher Menge.

3. Stellungnahme zu den bisherigen Untersuchungen über den Erbgang der Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe im Urin.

Allison und McWhirter (1956 und P.H. Saldanha, O.Trota Pesoa und L.J.S. Peixoto (1960) führten unabhängig voneinander an 11 bzw. 18 Familien genetische Untersuchungen über die Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe im Urin durch. Jede Versuchsperson bekam ca. 100 g gekochter roter Rüben zu essen. Die nach 5 Stunden gewonnenen Urinproben wurden visuell mit einem Leerurin verglichen, und die jeweilige Rotfärbung des Urins innerhal willkürlich festgesetzter Grenzen zur Einteilung der Versuchspersonen in (+), (++) und (+++)-Ausscheidergruppen herangezogen.

Die hierbei gewonnenen Ergebnisse bewogen die Autoren, einen rezessiven Erbgang des "Ausscheidermerkmales" anzunehmen.

Hierzu ist folgendes zu bemerken:

Versuchsmaterial:

Die Zahl der Versuchspersonen (bei Allison und McWhirter 11 Familien mit insgesamt 26 Kindern, bei Saldanha 18 Familien mit 111 Kindern) erscheint als nicht ausreichend groß.

Die Forderung, daß der Erbgang aller im Vaterschaftsprozeß zur Anwendung gebrachten Merkmale an einem ausreichend großen Familiengut massenstatistisch gesichert sein muß, ist für die Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe noch nicht erfüllt, denn hier beschränken sich die entsprechenden Untersuchungen auf verhältnismäßig wenige Familien. Wenn auch durch mathematische Berechnungen der angenommene Erbgang als wahrscheinlich zu betrachten ist, so sind noch keine statistisch repräsentativen Werte vorhanden.

Eine Abhängigkeit der Ergebnisse von Alter und Geschlecht der Versuchspersonen wird von den Autoren verneint. Es erscheint jedoch durchaus als möglich, daß Pubertät, der Zyklus sowie das Klimakterium, ebenso wie das physiologische Altern mit seinen Auswirkungen auf den Stoffwechsel die Ergebnisse beeinflussen können. Mit Sicherheit läßt sich diese Frage erst beantworten, wenn eine größere Zahl von Versuchspersonen überblickt werden kann.

Die unterschiedlichen Befunde bei Allison und McWhirter sowie bei Saldanha, soweit sie die weißen Versuchspersonen betreffen, scheinen in den verschiedenen Untersuchungsmethoden begründet zu sein.

Der klinische Zustand der einzelnen Versuchspersonen ist für die Sicherheit des Befundes von größter Wichtigkeit.

Die Versuchsperson sollte nach Möglichkeit klinisch gesund sein. Neben normalen Stoffwechselfunktionen sollte insbesondere der Uro-Genitaltrakt keine pathologischen Befunde aufweisen. Eine Cystitis, Hämoglobinurie oder

eine Hämaturie kann eine Farbänderung des Urins von rot bis dunkelbraun bedingen. Weiterhin können Menstruation und Schwangerschaft infolge der dadurch bedingten Änderungen des hormonellen Gleichgewichtes mit seinen Auswirkungen auf den Stoffwechsel die Ausscheidung des roten Farbstoffes der roten Rübe beeinflussen.

Die Versuchsperson sollte nüchtern, die Getränkezufuhr auf ein Mindestmaß beschränkt sein, da eine große Harnmenge eine Verdünnung des Farbstoffes im Urin und damit einen Intensitätsverlust bewirkt. (In diesem Zusammenhang müssen z.B. Diabetikern usw. besondere Maßstäbe angelegt werden.)

Mindestens 48 Stunden vor Versuchsbeginn sollte jede Medikation abgesetzt werden, da viele der neueren Medikamente (Sulfonamide, Azofarbstoffe, Saridon, Pyramidon) eine Verfärbung des Urins bedingen können. Weiterhin muß ein möglicher Einfluß hämolytisch wirkender Arzneimittel wie Atebrin, Acetynilid, Arsen, Bismut.subnitr., Disulfa-dimethyl-pyrimidin, extr.filicis, Erytroltetranitrat, Guayakol, Kaliumchlorat, Paramidonphenol, Phenacetin, Sulfanilamid, Sulfapyridin, Sulfone, Sulfa-dimethyl-pyrimidin, Synkavit, Thiosemicarbazon, Thyrosin sicher ausgeschlossen werden.

Der Ausschluß der Väter aus dem Kreise der Versuchspersonen scheint notwendig zu sein, da durch eine möglich illegitime Geburt eines der Nachkommen das Ergebnis der Untersuchungen gestört werden kann. (pater semper incertus -mater semper certa est.)

P.H. Saldanha müßte bei 4 Kindern in seiner Versuchsreihe eine etwaige Illegitimität annehmen, da durch sie die Annahme eines rezessiven Erbganges in Frage gestellt würde.

Methode.

a) Einflüsse auf die Testsubstanz vor der Einnahme.

Die Testsubstanz ist der rote Farbstoff der roten Rübe (auch rote Beete) genannt). Der Farbstoff unterliegt bereits vom Naturprodukt bis zu seiner Einnahme durch die Versuchspersonen zahlreichen Einflüssen, welche bereits vor Versuchsbeginn das Ergebnis erheblich beeinflussen können:

So ist der unterschiedlich hohe Farbstoffgehalt der einzelnen Sorten der roten Rübe und in evtl. Zusammenhang damit die unterschiedliche Farbintensität im Urin zu beachten. Aronoff und Aronoff (1947) stellten z.B. für die beiden amerikanischen Rübensorten "Agyptian Crosby" und "Detroit Red" eine verschieden hohe Farbstoffkonzentration fest, was sich äußerlich bereits in einer verschieden starken Rotfärbung der Rübe zeigt.

Außerdem ist innerhalb der einzelnen Sorten der roten Rübe ein Schwanken des Farbstoffgehaltes in Abhängigkeit zu der Beschaffenheit des Bodens, auf dem die Rübe wächst, zu berücksichtigen. Der Gehalt des Erdreiches an Metalloxyden und Metallsalzen beeinflußt den Farbstoffgehalt jeder Pflanze.

Es sollte geprüft werden, ob die Einwirkung von Hitze oder Kälte auf das pflanzliche Gewebe bereits eine Ände-

derung des Farbstoffes oder des Farbstoffgehaltes im Gewebe der Knolle bewirken kann. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß bei den erwähnten chemischen Versuchen rohe rote Rüben verarbeitet wurden, während bei den genetischen Untersuchungen gekochte rote Rüben Verwendung fanden.

Um bei der Bereitung der Testsubstanz äußere chemische Einflüsse nach Möglichkeit auszuschließen, muß gefordert werden, daß die roten Rüben - wenn überhaupt - dann mit reinem Wasser weichgekocht werden sollten. Weiterhin müßte geprüft werden, ob das Würzen der gekochten Knollen der roten Rübe mit Kochsalz, Essig, Zwiebeln und anderen Gewürzen Einfluß auf die Natur und Ausscheidung des roten Farbstoffes haben kann. Da besonders die Cl-Ionen des Kochsalzes gerne organische Verbindungen eingehen, CH_3COOH als mittelstarke organische Säure sehr reaktionsfreudig ist und Pflanzenfarbstoffe verändert (Lackmus, Johanniskraut, Rotkohl), alle Gewürze als Beimischung aromatische Öle besitzen, die chemisch unkontrollierbare Wirkungen haben können, ist die Möglichkeit gegeben, daß unter Umständen diese Faktoren eine Farbstoffänderung verursachen können. Es sollte ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, daß evtl. bei der Zerteilung derKnollen der roten Rübe, wie dies bei der Salatbereitung geschieht, eine Oberflächenvergrößerung mit verstärktem O_2-Zutritt durch Oxydation des roten Farbstoffes eine Farbänderung bewirken kann.

Weiterhin ist erwähnenswert, daß unter Umständen beim Zerteilen der roten Rüben mit nicht-rostsicheren Messern, welche Eisen-Ionen abgeben, eine Farbstoffänderung eintreten kann.

Aus den genannten Beispielen geht hervor, daß der Farbstoff der roten Rübe, noch ehe er in den menschlichen Stoffwechsel gelangt, bereits einer Reihe von physikalischen und chemischen Einflüssen unterliegt, die eine charakteristische Veränderung bedingen können, wobei er verändert werden kann.

b) Einflüsse auf die Testsubstanz nach Aufnahme in den menschlichen Stoffwechsel.

Sein weiteres Schicksal im menschlichen Stoffwechsel harrt noch der Klärung. Die Tatsache jedenfalls, daß ein roter Farbstoff von manchen Menschen im Urin ausgeschieden wird und von anderen nicht, gibt zu mancherlei Fragen Anlaß.

Es wäre zu prüfen, welchen Einflüssen der Farbstoff bei der Passage durch den Magen-Darm-Kanal durch die Verdauungsfermente unterliegt. So können bereits hierbei unterschiedliche Spaltprodukte entstehen, die im einen Fall den Ausscheider, im anderen Falle den Nicht-Ausscheider kennzeichnen.

Weiter könnte die Ursache für das Ausscheider- bzw. Nicht-Ausscheidermerkmal im Resorptionsmechanismus vom Magen-Darm-Kanal in die Blutbahn gesucht werden, d.h. bei fehlender Resorption des Farbstoffes oder seiner Spaltprodukte aus dem Verdauungskanal in die Blutbahn käme es zu keiner Ausscheidung im Urin. Der chemische Nachweis des Farbstoffes im Blut der Versuchspersonen würde diese Frage klären.

Außerdem könnten auch im Verlaufe des intermediären Stoffwechsels auftretende Um- oder Abbauprodukte als Folge einer individuellen Stoffwechseleigenheit allein das Auftreten

einer Rotfärbung des Urins hervorrufen.

Ferner könnte das Ausscheidermerkmal in einer Rückresorptionsstörung der Niere dem Farbstoff oder seinen Spaltprodukten gegenüber begründet sein.

Der gelegentlich beobachtete braune Farbstoff im Urin nach Genuß von roten Rüben kann bezüglich der Genetik seiner Ausscheidung nicht ohne weiteres dem roten Farbstoff gleichgesetzt werden. Es muß geprüft werden, ob es sich überhaupt um ein Abbauprodukt des rote Rüben-Farbstoffes handelt. Wenn das der Fall ist, müßte untersucht werden, ob nicht u.U. hier ein völlig anderer - vielleicht auch genetisch bedingter - Abbauweg angenommen werden muß. Für diesen Abbau können die gleichen Erbregeln gelten, wie für den des roten Farbstoffes, er kann jedoch auch an verschiedene Gene gebunden sein! Der Beweis für diese Annahme steht noch aus. So sollte die Verwendung solcher Befunde für den genetischen Versuch erst nach genauer Prüfung erfolgen.

Da es sich bei dem besprochenen Farbstoff um einen Pflanzenfarbstoff handelt, liegt die Vermutung nahe, daß auch hier - wie bei zahlreichen anderen Pflanzenfarbstoffen - eine Abhängigkeit der Farbintensität vom pH-Wert des umgebenden Milieus besteht (vgl. Lackmus!). Da schon physiologischer Weise der pH-Wert des Urins einer gewissen Schwankung (von 4,8 bis 8,2) unterliegt, könnte evtl. darin ein bestimmter Unterschied auch in der Intensität des roten Farbstoffes (vergleiche die Reaktionen des Betanins) begründet sein. Man kann sich vorstellen, daß der Umschlag des pH-Wertes vom sauren zum alkalischen Milieu, wie wir es in pathologischen Fällen - z.B. bei einer bestehenden Cystitis - finden, für eine Änderung der Farbintensität

des roten Farbstoffes verantwortlich ist, sei es nun, daß diese Änderung in einer Steigerung oder aber in einer Abschwächung des roten Farbstons zum Ausdruck kommt.

Weiterhin ist zu beachten, daß beim visuellen Vergleich von Leerurin zu Farburin das Aussehen des Leerurins zu berücksichtigen ist, da ein hoher Gehalt an festen und geformten Bestandteilen (z.B. Trübung des Urins durch Sediment) oder eine erhöhte spezifische Dichte infolge veränderter Lichtbrechung eine dunklere Rotfärbung und damit eine höhere Farbintensität vortäuschen kann.

c) Die Bestimmung der Farbintensität im Urin auf Grund eines visuellen Vergleiches von Leerurin zu Farburin ist zu ungenau, da sie zu starken subjektiven Einflüssen unterliegt.

Um ein objektives Ergebnis zu erhalten, wäre z.B. ein Farbintensitätsvergleich zwischen Leerurin und Farbunrin im Spektrophotometer zu versuchen.

d) Bei der Klassifizierung der Versuchspersonen in Nicht-Ausscheider und (+), (++)- und (+++)-Ausscheider besteht keine Übereinstimmung zwischen A.C. Allison und P.H. Saldanha. Es ist nicht genau festgelegt, welche Farbnuance bereits den "Ausscheider" oder den (Noch-)Nicht-Ausscheider charakterisiert, d.h. die Grenze zwischen (-)Gruppe und (+)Gruppe ist nicht gezogen, Bei der Klassifizierung in (+), (++) und (+++)Gruppen wäre weiter zu klären, ob alle Versuchspersonen den gleichen Farbstoff in nur verschiedener Konzentration ausscheiden, oder ob es sich hierbei um verschiedene Substanzen handelt.

Um einwandfreie Ergebnisse zu erhalten wäre fernerhin anzuraten, die Untersuchungen mit Extrakten der roten Rübe mit standardisiertem Farbstoffgehalt oder mit Tabletten mit kristallisiertem Farbstoff der roten Rübe (etwa nach Ayler) in bestimmter Konzentration durchzuführen. Damit könnte ein weiterer Unsicherheitsfaktor aus der Methode beseitigt werden, nämlich der unterschiedliche Farbstoffgehalt der bei den Versuchen verwendeten roten Rüben.

D) Zusammenfassung der Ergebnisse.

Der bisher erreichte Stand der Untersuchungen zu dem Phänomen der Ausscheidung eines roten Farbstoffes nach Genuß von roten Rüben im Urin läßt seine Anwendung im Vaterschaftsgutachten noch nicht als tragbar erscheinen, da noch zahlreiche Fehlerquellen und Unsicherheitsfaktoren aus der besprochenen Methode beseitigt werden müssen. So sind, wie aus den angeführten Beispielen hervorgeht, vor allem die bisher angewandten Untersuchungsmethoden selbst noch zu grob und ungenau und zu stark subjektiven Einflüssen ausgesetzt. Ob die Forderung, daß der Erbgang des Phänomens der Ausscheidung des roten Farbstoffes nach Genuß von roten Rüben im Urin bekannt ist und vor allem während des ganzen Lebens konstant bleibt, erfüllt wird, ist bei unserem Beispiel noch nicht eindeutig geklärt, da das bis jetzt zur Untersuchung gelangte Material noch zu gering ist, um hierüber eine wirklich gesicherte Aussage machen zu können. Es ist anzustreben, eine Methode zu entwickeln, die es erlaubt, den Farbstoff der roten Rübe im Harn sicher qualitativ zu identifizieren und quantitativ zu bestimmen. Erst die Aufnahme einer bestimmten Men-

ge des Farbstoffes unter Standardisierung wird dann eine sichere Einteilung in Ausscheider und Nicht-Ausscheider ermöglichen und den Erbgang des Phänomens endgültig klären. Wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, wird - eine ausreichende Häufigkeit des Ausscheiderphänomens in unserem mitteleuropäischen Bereich vorausgesetzt - die Frage einer Verwertung der besprochenen Methode im Vaterschaftsgutachten zu diskutieren sein. Sollte sie sich als brauchbar erweisen, so könnte diese neue Methode dazu beitragen, die Ausschlußchancen im Vaterschaftsverfahren weiter zu vergrößern.

E) Literaturverzeichnis

1. Ainley,A.D. and Robert Robinson (Part.III)
"Nitrogenous Anthocyanins" Part III. Preliminary Experiments with Betanidin
J.chem. soc. (London) 1937, I, 446 - 449

2. Allison,A.C. and K.G. McWhirter
"Two unifactorial characters for Man in Poly morphic."
Nature, 178, 748 (1956)

3. Aronoff,S. and E.M. Aronoff
"Thermal Degradation of Dehydrated Beets. II. Chromatographic Separation of Red Beet-Rost Pigments."
Department of Chemistry, University of Chicago, Chicago, Illinois, 1947

4. Benhold, H., H. Peters und E. Roth
"Über einen Fall kompletter Analbumniaemie ohne wesentliche klinische Krankheitszeichen."
Dsch.Ges.f.Innere Medizin, 25. 29.4.1954, 60 Seiten 630

5. Brodie, Bernard B., E Sc, Ph.D.
"Pathways of Drug metabolism" (Review article)
Journal of Pharmacy and Pharmacology, Vol. VIII Nr. 1, January 56, p.

6. Blakesley and A.L. Fox
"The relationshep between chemical constitution and faste"
Proc.nat.Acad.Sci. (Washington) 18. 115-120 (1952)

7. Bruton, O.C.
"Agammaglobulinennia"
Pediatrics, 9, 722-728 (1952)

8. Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R.
"In vivo isosensitization of red cells in babies with haemolytic disease"
Laucet, i, 264-266 (1946)

9. Galatius-Jensen, F.
"On the genetics of the haptoglobines"
Acta Genet. (Basel) 8, 232-247 (1958)

10. Garrod, A.E.
"Inborn errors of metabolism"
Lond. 1923

11. Giblett, E.R., Hickman, C.G. and Smithies, O.
"Serum transferrines"
Nature (London) 183, 1589-1590 (1959)

12. Gottschick, J.
"Erbliche Unterschiede der Geschmacksempfindungen auf p-Äthoxy-phenylthioharnstoff
Z.Menschl. Vererbungsl. Konst.Lehre 21,2 (1937)

13. Grubb, R.
"Agglutination of erythrocytes coated with incomplete" anti Rh by certain rheumatoid arthritic sera ance some other sera. The existence of human serum groups.
Acta path. microbiol. Scand. 39, 195 (1956)

14. Grubb, R. und C.B. Laurell
"Here ditary serological human serum groups"
Acta path. microbiol. Scand. 39, 390 (1956)

15. Hanhardt, E.
"Erbpathologie des Stoffwechsels"
Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Band IV, S. 787, Berlin, Julius Springer-Verlag 1940

16. Harboe, M. und J. Lundevall
"A new Typ in the Gm system"
Acta path. microbiol. Scand 45, 4, 357 (1959)

17. Harboe, M.
"A new haemagglutinating substance in the Gm system" Anti Gm"
Nature 193, 1468 (1959
"A new haemagglutinating substance in the Gm system, Anti Gm^b"
Acta path. microbiol. Scand. 47, 2 191 (1959)

18. Hirschield, J. 1959
"Immuno-electrophoretic demonstration of qualitative differences in human sera and their relation to the haptoglobines"
Acta path. microbiol. Scand. 47, 160-168, 1960 a

"Immuno-electrophoretic differentiation of haptoglobines from another group specific inheritable system in normal human sera"
Nature (London) 187, H. 47 32, S. 126-128
1960 b

"Characterization of precipitating components in normal human sera obtained by an immuno-electrophoretic technique"
1960 b

"Methodologicae and genetical aspects of Gc-System"
II Internat. Conf. Human. Genetics, Rom 61,
(noch nicht veröffentlicht)

19. Hirschfeld, J.B. Johnson and M.Rasmusson
"Inheritance of a new groups specific system demonstrated by means of an immuno-electrophoretic technique"
Nature (London) 185, 931-932, 1960

20. Hogben, L., R.L. Worrel and J. Zieve
"The genetic basis of alcaptonuria"
Proc. roy. soc. Endinb. 52, 264, (1931§32)

21. Knedel, M.
"Die Doppelalbuminaemie, eine neue erbliche Proteinanomalie"
Blut 3, 129-134 (1957)

22. Köhler, W.
Dissertation "Über den Farbstoff der Roten Rübe"
Darmstadt 1952

23. Lindstédt Gosta
"Elektrophorese der Farbstoffe der Roten Rübe"
Acta chem. Scand. 10 (1956) Nr. 4, S. 698

24. Mitch, R.A.
" Direct inheritance of alcaptonuria"
Metabolism 4, 513-518 (1955)

25. Nencki, M.
"Über das Vorkommen von Methylmerkaptan im menschlichen Harn nach Spargelgenuß"
Arch. Exp. Path. und Pharm. 28, 206 (1891)

26. Ott, H.
"Das Blutserum bei Analbuminaemie" - Weitere Untersuchungen über die Sermafraktionen, das Farbstoffbindungsvermögen und den kolloidosmothischen Druck.
Z. ges. Exp. Med. 128, 340-360 (1957)

27. Peterson, R.G. und M.A. Joslyn
"Nature of Betanin, the Pigment of Red Beet"
Nature 182, S. 45, 1958

28. Preuss, Fr. Rolf
"Über die Veränderung von Arzneimitteln in Besonderheit der herzwirksamen Glykoside und Schlafmittel im Stoffwechsel des menschlichen Organismus"

29. Pucker, George W., Lawrence C. Curtis and Hubert Bradford Videry
"The Red Pigment of the Root of the Beet (Beta vulgaris)
I. The Preparation of Betanin"
J. Biol. Chem. 123, (1938) S. 61-75

30. Pucher, George W., Lawrence, C. Curtis and Hubert Bradford Vickery.
"The Red Pigment of the Root of the Beet (Beta vulgaris) II. A Method to Determine Betanin."
J.Biol.Chem. 123 (1938) S. 71

31. Reznik Hans
"Die Pigmente der Centrospermen als systematisches Element"
Bot. Institut der Universität Heidelberg
Z. für Botanik, Bd. 43, S. 409-530, 1955

32. Reznik Hans
"Untersuchungen über die physiologische Bedeutung der chymochromen Farbstoffe"
Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften Mathematisch naturwissenschaftliche Klasse 1956, 2. Abhandlung, S. 125-217

33. Reznik Hans
"Die Pigmente der Centrospermen als systematisches Element" II. Untersuchungen über das ionophoretische Verhalten.

34. Robinson Alice, Mary und Robert Robinson
Synthetical Experiments on the Nature of Betanin and Related Nitrogenous Anthocyanins Part. I.
J. chem. Soc. (London) 1932, I.

35. Robinson Alice, Mary and Robert Robinson
Synthetical Experiments on the Nature of Betanin and Related Nitrogenous Anthocyanins Part. II
J.chem. Soc. (London) 1933, Part. II

36. Saldanah, P.H., L.E. Magalhaes and W.A.Horta
"Race differences in the Ability to excrete Beetroot pigment Betanin"
Nature, Vol. 187, 806 (1960)

37. Saldanah, P.H. O.Trota-Pesoa and L.J.S.Peixoto
"Die Genetik der Betanin Ausscheidung bei holländischen Einwanderen in Brasilien"
aus Second International Conference of Human Genetics, Rome 61, D 221.

38. Sawin, P.B. and D. Glick
"Ausscheidung körperfremder Stoffe"
Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) 29, 55 (1943)

39. Schmidt Otto, Th.
"Über den Farbstoff der roten Rübe"
Die Naturwissenschaften, 25. Jahrgang 19.2.1937, Heft 8, S. 284

40. Schmidt Otto, Th. und Willibald Schönleben
"Zur Kenntnis des Farbstoffes der roten Rübe" I.
Nature 43, 159 (1956)

41. Schmidt Otto, Th. und Willibald Schönleben
"Zur Kenntnis des Farbstoffes der roten Rübe" II
chem. Institut der Universität Heidelberg.
Z. Nachforschung, 12 b, 262-263 (1957)

42. Schmidt Otto, Th., Pauline Becker und Manfred Hübner
"Zur Kenntnis des Farbstoffes der roten Rübe" III
chem. Institut der Universität Heidelberg (1960)

43. Schudel G.
Dissertation ETH
Zürich 1918

44. Smithies, O. and N.F. Waller
"Genetic control of some serum proteins in normal humans"
Nature (London) 176, 1265-1266 (1955)

45. Smithies, O.
"Variations in Human serum ß-globulines"
Nature (London) 180, 1482-1483 (1957)

46. Smithies, O. and O. Hiller
"The genetic control of transferrines in humans"
Biochem. J. 72, 121-126 (1959)

47. Steinberg A.G. und B.D. Giles
Distribution of Gm^a and Gm like among Javienese, Djuka Negroes, and Ogana and Carib Indians
Nature 185, Nr. 4709, 324 (1960)

48. Wyler H. und A.S. Dreiding
"Kristallisiertes Betanin"
aus Helv. Chim. Acta (1956) Vol XL, Fasciculus I (1957) Nr. 21

49. Wyler H,G.Vincenti, M. Mercier, G. Sassu und André S. Dreiding
"Zur Konstitution des Randenfarbstoffes Betanin"
2. vorläufige Mitteilung
Helvetica Chimica Acta Vol. XLII 1096 (1959)

50. Wyler H. und André S. Dreiding
"Zur Konstitution des Randenfarbstoffes Betanin"
3. vorläufige Mitteilung
Helvetica Chimica Acta, Vol. XLII, Fascicul V,
(1959) Nr. 183

51. Udenfriend, S. and J.R. Cooper
"The enzymatic conversion from phenylalamin to
thyrosin"
J. biol. chem. 194, 503 (1952)

52. Williams, R.J.
"Biochemical indiviuality"
John Wiloy and Sons, New York, 1956

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr.Dr.E.Weinig für die Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr.Dr. M.Geldmacher-Mallinckrodt für die zahlreichen Anregungen und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 1.2.1934 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr.Leonhard Raschert und seiner Ehefrau Else geb. Schmidt in Nürnberg geboren. Hier wurde ich 1940 in die Volksschule an der Uhlandstraße aufgenommen. Von dort trat ich nach Kriegsende in die Oberrealschule an der Schnieglingerstraße in Nürnberg ein. Nach Wiederaufbau der zerstörten Wilhelm-Löhe-Schule besuchte ich diese vom September 1947 an und legte hier im Juni 1954 die Reifeprüfung nach dem Lehrplan des Realgymnasiums ab. Im Wintersemester 1954/55 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximillian Universität in München. Mein weiteres Studium verbrachte ich in Erlangen an der Friedrich-Alexander Universität. Hier bestand ich im Sommersemester 1956 das zahnärztliche Physikum und im Wintersemester 1959/60 die zahnärztliche Prüfung.

Seit dem 3. Juni 1958 bin ich mit Dr.Helmut Poertzel, praktischer Zahnarzt in Nürnberg verheiratet. Wir haben eine kleine Tochter Eva.

Bis jetzt habe ich meinen Beruf als Zahnärztin noch nicht ausgeübt.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN